



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **103030** (13) **U**
(51) МПК (2015.01)**A61K 6/00****A61P 31/04** (2006.01)**A61P 37/02** (2006.01)**C07K 14/54** (2006.01)**A61P 39/06** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

(21) Номер заявки: u 2015 06351	(72) Винахідник(и): Мащенко Ігор Сергійович (UA), Гудар'ян Олександр Олександрович (UA), Ідашкіна Наталя Георгіївна (UA), Самойленко Ігор Андрійович (UA)
(22) Дата подання заявки: 26.06.2015	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.11.2015	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.11.2015, Бюл.№ 22	(73) Власник(и): Мащенко Ігор Сергійович, вул. Дзержинського, 35, корп. 4, кв. 21, м. Дніпропетровськ, 49000 (UA), Гудар'ян Олександр Олександрович, вул. Миру, 67, м. Підгороднє, Дніпропетровська обл., 52001 (UA), Ідашкіна Наталя Георгіївна, вул. Героїв Сталінграда, 32-а, кв. 68, м. Дніпропетровськ, 49055 (UA), Самойленко Ігор Андрійович, вул. Ворошилова, 1, кв. 24, м. Дніпропетровськ, 49000 (UA)
	(74) Представник: Білозуб Володимир Володимирович, реєстр. №280

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ У ХВОРИХ, ЯКІ ПІДЛЯГАЮТЬ ДЕНТАЛЬНІЙ ІМПЛАНТАЦІЇ**(57) Реферат:**

Спосіб лікування хронічного генералізованого пародонтиту у хворих, які підлягають дентальній імплантації, включає вплив антирезорбентом, пробіотиком, кальцієвмісним, антимікробним, імуномодулюючим препаратами та дентальну імплантацію. Додатково перед дентальною імплантацією впливають "Мексидолом" як антиоксидантом, кількістю 0,125 г, тричі на добу, впродовж 2-3 тижнів пероральним чином, "Інтерлейкіном-2" людини рекомбінантним як імуномодулятором, по 0,5 мг/добу (500 000 МО) через кожні 1-3 доби, тричі за курсом, підшкірним або внутрішньовенним шляхом. Пригнічують умовно-патогенну та патогенну мікрофлору пародонтальних карманів шляхом антибактеріальної фотодинамічної терапії, з розрахунку 1 раз/добу, по 5-6 процедур на курс.

UA 103030 U

Корисна модель належить до використання терапевтичної активності хімічних сполук або лікарських препаратів, зокрема проти інфекційних та імунних, переважно антибіотиків, імуномодуляторів, і може бути використаною в хірургічній стоматології або щелепно-лицевій хірургії як лікувально-профілактичний засіб.

Відомий спосіб корекції мукозального імунітету ротової порожнини у хворих на генералізований пародонтит, які підлягають дентальній імплантації, що включає вплив тимогеном, як імуноактивним препаратом, який вводять у вигляді 0,01 % розчину по 1 мл (100 мкг), внутрішньо-м'язовим чином, 1 раз на добу, впродовж 7-10 діб поспіль, перед дентальною імплантацією [1]. Недоліком способу є замала ефективність, через недостатнє пригнічення етіологічних факторів, агресію залишкових мікробів, порушення системи перекисного окиснення ліпідів, розвиток запально-деструктивних ускладнень і складний перебіг генералізованого пародонтиту, притаманних дентальній імплантації. Натомість, введення тимогену недостатньо стимулює гуморальну ланку імунітету, хоча й поліпшує його клітинну складову.

Також відомий спосіб імунорсабілітації хворих на хронічний генералізований пародонтит перед дентальною імплантацією, які підлягають дентальній імплантації, що включає вплив імунофаном, як імуноактивним препаратом, який вводять у вигляді 0,005 % розчину, по 1 мл (50 мкг), внутрішньо-м'язовим чином, 1 раз через 3 доби, у кількості від 8 до 15 ін'єкцій на курс, а курс імунореабілітації повторюють через 4-6 міс., у залежності від результату [2]. На відміну від попереднього аналога, імунокорекція імунофаном позитивно впливає як на клітинну, так і на гуморальну ланки імунітету, декілька посилює антибактеріальну і противірусну резистентність. Однак, його застосування не досить ефективне також, через наявність ризику виникнення запально-деструктивних ускладнень навколо імплантатів, відсутність прямого впливу на мікробну агресію та порушення системи перекисного окиснення ліпідів, що притаманні генералізованому пародонтиту, особливо, перед дентальною імплантацією.

Відомий спосіб лікування генералізованого пародонтиту, що включає вплив "Кальцієм-D3 Нікомедом" як вітамінно-мінеральним засобом, "Мексидолом" як антиоксидант-антигіпоксиком, з перорального доступу, у кількості 0,125 г тричі на день, впродовж 2-3 тижнів, 20 хв. аплікаціями та інсталяціями його 5 % розчину на ясна та пародонтальні кармани, впродовж 10-14 днів [3]. Наведений аналог, хоча й посилює антиоксидантний захист і стимуляцію кісткового метаболізму за рахунок фармакологічної активності залучених препаратів, характеризується як не досить ефективний також, з причин недостатнього пригнічення мікробної агресії та стимуляції імунної системи, які ускладнюють перебіг запального процесу навколо імплантатів.

Більш наближеним до дійсної корисної моделі серед об'єктів аналогічного призначення за найбільшою кількістю істотних ознак є спосіб лікування хронічного генералізованого пародонтиту у хворих, які підлягають дентальній імплантації, що включає вплив антирезорбентом, пробіотиком, кальцієвмісним, антимікробним, імуномодуючим препаратами і дентальну імплантацію [4]. Лікування за прототипом дещо оптимізує терміни загоювання післяопераційної рани та зменшує кількість ускладнень періімплантиту після дентальної імплантації шляхом опрацювання засобів впливу на етіопатогенетичні ланки. Але подальше збільшення ефективності у цей спосіб обмежене відсутністю підтримки антиоксидантної, імуно-делюючої та антибактеріальної дій. Поряд із цим, терапевтичні властивості запропонованої фармакологічної основи істотно обмежуються попередньою дентальною імплантацією, що причиняє дестабілізацію локального імунітету, перекисного окислення ліпідів у постопераційному часі, через перенесення операційного стресу, істотну контамінацію пародонтальних карманів і тканин ротової порожнини [5].

Інші об'єкти аналогічного призначення з досліджуваного рівня техніки не встановлені.

Задача корисної моделі вдосконалити спосіб лікування хронічного генералізованого пародонтиту у хворих, які підлягають дентальній імплантації, застосування котрого сприяло б посиленню ефективності шляхом розширення впливу на етіопатогенетичні ланки за рахунок опрацювання резерву терапевтичних засобів.

Поставлена задача вирішується тим, що при здійсненні у відомому способі лікування хронічного генералізованого пародонтиту у хворих, які підлягають дентальній імплантації, що включає вплив антирезорбентом, пробіотиком, кальцієвмісним, антимікробним, імуномодуючим препаратами та дентальну імплантацію, відповідно до корисної моделі, додатково, перед дентальною імплантацією впливають "Мексидолом" як антиоксидантом, кількістю 0,125 г, тричі на добу, впродовж 2-3 тижнів пероральним чином, "Інтерлейкіном-2" людини рекомбінантним як імуномодулятором, по 0,5 мг/добу (500 000 МО) через кожні 1-3 доби, тричі за курсом, підшкірним або внутрішньовенним шляхом, і пригнічують умовно-

патогенну та патогенну мікрофлору пародонтальних карманів шляхом антибактеріальної фотодинамічної терапії, з розрахунку 1 раз/добу, по 5-6 процедур на курс.

Причинно-наслідковий зв'язок сукупності відмітних ознак дійсної корисної моделі з вищезазначеними технічним результатом полягає в наступному.

5 "Мексидол" є інгібітором вільнорадикальних процесів, мембранопротектором, що має антигіпоксичну, стрес-протекторну, ноотропну, протисудомну та анксиолітичну дії. Він підвищує резистентність до впливу різних факторів, що ініціюють шок, гіпоксію, ішемію, порушення мозкового кровообігу та інтоксикацію нейрорепаративними. Механізм дії "Мексидолу" обумовлений
10 більше його антиоксидантною, антигіпоксичною і мембранопротекторною властивостями. Препарат інгібує перекисне окислювання ліпідів, підвищує активність супероксиддисмутази, співвідношення "ліпід-білок", зменшує в'язкість, збільшує плинність мембрани, модулює активність мембранозв'язаних ферментів (кальцієнезалежної фосфодієстерази, аденілатциклази, ацетилхолінестерази), рецепторних бензодіазепінового та ацетілхолинового комплексів, що підсилює їхню здатність до зв'язування з лігандами, сприяє збереженню
15 структурно-функціональної організації біомембран, транспорту нейромедіаторів і поліпшенню синаптичної передачі. "Мексидол" підвищує вміст допаміну у головному мозку, компенсаторну активацію аеробного гліколізу, знижує ступінь пригнічення окисних процесів, зі збільшенням змісту АТФ і креатинфосфату. Застосування "Мексидолу" для лікування хронічного генералізованого пародонтиту у хворих, які підлягають дентальній імплантації, не встановлене.
20 Його пероральне введення, як антиоксиданту, у запропонованому дозовому режимі (0,125 г, тричі на день, впродовж 2-3 тижнів) забезпечує антигіпоксичну, мембранопротекторну, непрямую протизапальну, регенеруючу, ноотропну дії, а також поліпшення гемомікроциркуляторних процесів у тканинах пародонта, реологічних властивостей крові та прискорює цикатризацію післяопераційної рани в подальшому, що необхідне для усунення контамінації пародонтальних карманів і тканин ротової порожнини, профілактики антигіпоксичної, стрес-протекторної та ноотропної ланок.

"Інтерлейкін-2" людини рекомбінантний є імуномодулятором, що добре зв'язується зі специфічними рецепторами на "клітинах-мішенях", стимулює ріст, диференцію та проліферацію Т-, У-лімфоцитів, моноцитів, макрофагів, олігоцетродендрогліальних кліток, кліток
30 Лангерганса, сприяє утворенню лімфокинактивованих кілерів, активує пухлиноінфільтруючі клітки, стимулює цитолітичну активність натуральних кілерів і цитотоксичних Т-лімфоцитів, підсилює імунну відповідь (антибактеріальну, противірусну, протигрибкову, протипухлинну дії). Застосування "Інтерлейкіну-2" було ефективним в терапії гнійно-запальних й інфекційних захворювань (перитоніту, панкреатиту, остеомієліту, абсцесів, флегмон, туберкульозу, гепатиту, ієрсиніозу, хламідіозу, мікозу), також в імунохіміотерапії (меланома, колоректальний рак тощо), в профілактиці вторинного імунодефіциту (постопераційного на тлі променевого, хіміо- і гормонального лікування). Застосування "Інтерлейкіну-2" людини рекомбінантного в лікуванні хронічного генералізованого пародонтиту у хворих, які підлягають дентальній імплантації, не встановлене також. Його використання як імуномодулятора, у 0,5 мг/добу (500
40 000 МО), через кожні 1-3 доби, тричі на курс, підшкірним або внутрішньовенним шляхом посилює проліферацію Т-лімфоцитів, аутогенез ІЛ-2, з можливістю збільшення росту, диференціювання та активації Т-, В-лімфоцитів, моноцитів, макрофагів, олігодендрогліальних клітин, клітин Лангерганса. Відновлюються цитолітична активність натуральних кілерів і цитотоксичних Т-лімфоцитів, утворюються лімфокин-активовані кілери, активуються
45 пухлиноінфільтруючі клітини. Розширення спектра лікувальної дії ефекторних клітин зумовлює елімінацію різноманітних патогенних мікроорганізмів, інфікованих і малігнізованих клітин із забезпеченням імунного захисту, спрямованого проти пухлинних клітин, збудників вірусної, бактеріальної та грибової інфекції [7], а не лише підтримку прийнятного рівня гігієни, отримуваної на місцевому рівні від "Імудона" [4].

Ефективність комплексної фармакологічної основи посилюється пригніченням умовно-патогенної та патогенної мікрофлори пародонтальних карманів антибактеріальною фотодинамічною терапією (1 раз на добу, 5-6 процедур за курс) як альтернативою сучасній антибіотикотерапії. Забезпечується швидке, повне і надійне усунення пародонтальних патогенних та умовно-патогенних бактерій. Терапевтичний ефект ґрунтується на освітленні
55 стінок бактерій світлочутливими молекулами барвника фотосенсицізатора "HELBO®Blue", їх пригніченні світлосилою лазера, завдяки утворенню високоагресивного синглетного кисню, руйнуючого стінки клітин анаеробних бактерій [6].

Проведення комплексного лікування генералізованого пародонтиту до операції дентальної імплантації дозволяє покращити прогноз реабілітації хворих на генералізований пародонтит. За цієї умови виключають дестабілізацію локального імунітету, перекисного окислення ліпідів у

постопераційному часі за перенесенням операційного стресу в умовах посилення контамінації пародонтальних карманів і тканин ротової порожнини, адже дентальна імплантація є ефективною лише за умов стійкої клінічної ремісії при послабленні патогенетичних механізмів, причетних до формування запально-деструктивного процесу в тканинах пародонта [5].

Таким чином, сукупність ознак заявленої корисної моделі є "суттєвою", бо знаходиться у причинно-наслідковому зв'язку з реалізацією вищезазначеного технічного результату, і "новою", оскільки за даними дослідження рівня техніки характеризує обсяг запропонованого технічного рішення невідомим, поширюючись на усі випадки її багаторазового використання.

Відомості, які підтверджують можливість відтворення процесу з реалізацією вищезазначеного технічного результату полягають в наступному.

Суть. Для здійснення способу лікування хронічного генералізованого пародонтиту у хворих, які підлягають дентальній імплантації, залучають один з антирезорбентів, пробіотиків, кальцієвмісних та антимікробних, у т.ч. "Мексидол" як антиоксидант (ЗАО "ЗиО-Здоровье", Росія), "Інтерлейкін-2" людини рекомбінантний як імуномодулятор (БАТ "Київмедпрепарат", Україна) і фотодинамічну систему "HELBO" ("HELBO ®", Німеччина).

Комплексне лікування проводять до операції дентальної імплантації. При незадовільному рівні гігієни порожнини рота (індекс Гріна-Вермільйона 1,7-2,5 балів) впливають антирезорбентом, пробіотиком, кальцієвмісним та антимікробним препаратами [4]. Для поліпшення ефективності (попередження післяопераційних запальних ускладнень, також стабілізації локального імунітету, перебісного постопераційного окислення ліпідів, усунення контамінації пародонтальних карманів і тканин ротової порожнини) додатково впливають "Мексидолом", як антиоксидантом, по 0,125 г, тричі на добу, впродовж 2-3 тижнів, пероральним чином, як імуномодулятор вводять "Інтерлейкін-2" людини рекомбінантний, по 0,5 мг на добу (500 000 МО), через кожні 1-3 доби, тричі за курсом, підшкірним або внутрішньовенним шляхом. Надалі, використовуючи фотодинамічну систему "HELBO", 1 раз на добу пригнічують умовно-патогенну та патогенну мікрофлору пародонтальних карманів шляхом антибактеріальної фотодинамічної терапії (5-6 процедур). За цих умов поліпшують ефективність надання медичної допомоги на 25-30 %.

Пацієнтка К., 58 років, звернулася в Клініку хірургічної стоматології медичного центру ДЗ "ДМА МОЗ України" зі скаргами на рухливість мостоподібних протезів, неможливість повноцінного прийому їжі, кровоточивість ясен, больовий синдром (і/хв. № 1386 від 29.10.14). Клінічний діагноз: генералізований пародонтит 2-ступеня. Значення індексу Гріна-Вермільйона сягало 1,9 бали. Перед дентальною імплантацією надавали гігієнічні заходи і комплексну терапію, призначаючи антирезорбент, пробіотик, а також кальцієвмісний, антимікробний та імуномодуючий препарати [4]. Для поліпшення ефективності вводили "Мексидол" як антиоксидант, пероральним чином, по 0,125 г, 3 рази/день, впродовж 2 тижнів, виливали "Інтерлейкін-2" людини рекомбінантний як імуномодулятором, підшкірним шляхом, по 0,5 мг/добу (500 000 МО), через кожні 2 доби, тричі за курс. Використовуючи фотодинамічну систему "HELBO" для ліквідації умовно-патогенної та патогенної мікрофлори пародонтальних карманів, надавали 5 процедур антибактеріальної фотодинамічної терапії, по 1 разу на добу.

На завершення курсу комплексного лікування проводили екстракцію зубів на обох щелепах і наступну імплантацію. На нижній і верхній щелепах було встановлено по 7 і 8 імплантатів, відповідно, під тимчасову ортопедичну конструкцію, де у 5 і 7 імплантах були влаштовані абатменти. На 7 добу (після купування ознак післяопераційного запалення) були зняті відбитки, зняття швів - на 14 добу. У подальшому за "CAD CAM" технологією виготовляли цільні мостоподібні протези з PMMA, які фіксували тимчасовим цементом. Через 3 міс. запально-деструктивні явища навколо імплантатів за рентгеноконтролем були відсутні, виготовлено постійну ортопедичну конструкцію на 15 імплантатах.

Приклад клінічного використання способу дозволив дійти висновку про те, ідо запропоновані доопераційні терапевтичні заходи, щодо дентальної імплантатції серед хворих на генералізований пародонтит, сприяють поліпшенню ефективності на 25-30 % у порівнянні з прототипом (за критеріями попередження післяопераційних запальних ускладнень, локального імунітету, перебісною постопераційного окислення ліпідів, станів контамінації пародонтальних карманів і тканин ротової порожнини).

Таким чином, запропоноване рішення задачі відповідає умові "промислова придатність", як таке, що може бути використаним в клініках хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії з перевершенням вищенаведеного технічного результату за допомогою засобів, які були відомі й поєднані з рішенням поставленої задачі за подією пріоритету. Характеристика заявленого способу, що зазначена у Формулі, визначає відмінність його від об'єктів аналогічного призначення, і допускає можливість набуття ним правового статусу як корисної моделі процесу.

Джерела інформації:

1. Спосіб корекції мукозального імунітету ротової порожнини у хворих на генералізований пародонтит, які підлягають дентальній імплантації: Патент № 17763 України, МПК А61К31/00 / Мудра В.М., Фролов В.М. - № u200603681; заявл. 04.04.06; опубл. 16.10.06. Бюл. № 10.

5 2. Спосіб імунореабілітації хворих на хронічний генералізований пародонтит, які підлягають дентальній імплантації: Патент № 17770 України, МПК А61Р 37/02 / Мудра В.М., Фролов В.М. - № u200603689; заявл. 04.04.06; опубл. 16. 10.06. Бюл. № 10.

3. Спосіб лікування генералізованого пародонтиту: Патент № 57773 України, МПК А61Р 39/06; А61К 33/06; А61К 31/44; А61Р 1/02 /Самойленко А.В., Самойленко І.І., Горшкова А.С., Бабенко Л.М., Кареліна Ю.В. -№и201010389; заявл. 26.08.10; опубл. 10.03.11. Бюл. № 5.

10 4. Спосіб підтримуючого лікування після дентальної імплантації при хронічному катаральному гінгівіті та генералізованому пародонтиті: Пат № 91617 України, МПК А61К 31/695 / Яров Ю.Ю. -№ и201401476; заявл. 14.02.14; опубл. 10.07.14. Бюл. № 13.

15 5. Гударьян А.А., Машенко И.С., Идашкина Н.Г., Ширинкин С.В. Опыт применения дентальных имплантатов "Дуал Фит" (DFI) компании ALPHA-BIO тес у больных генерализованным пародонтитом / А.А.Гударьян, И.С.Машенко, Н.Г.Идашкина, С.В.Ширинкин // ДентаКлуб. -2014. -№ 5 (37). -С. 52-56.

6. Егорова В.Н., Попович А.М., Бабаченко И.В., Серебряная Н.Б., Смирнов М.П. Интерлейкин 2: Обобщённый опыт клинического применения. С-Пб: "Ультра Принт", 2012.-98 с.

20 7. Mang T.S., Tayal D.P., Baier R. Photodynamic therapy as an alternative treatment for disinfection of bacteria in oral biofilms // Lasers in Surgery and Medicine. -2012. -V.44. -ISS.7. -P.588-595.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

25 Спосіб лікування хронічного генералізованого пародонтиту у хворих, які підлягають дентальній імплантації, що включає вплив антирезорбентом, пробіотиком, кальцієвмісним, антимікробним, імуномодуючим препаратами та дентальну імплантацію, який **відрізняється** тим, що додатково перед дентальною імплантацією впливають "Мексидолом" як антиоксидантом,
30 кількістю 0,125 г, тричі на добу, впродовж 2-3 тижнів пероральним чином, "Інтерлейкіном-2" людини рекомбінантним як імуномодулятором, по 0,5 мг/добу (500 000 МО) через кожні 1-3 доби, тричі за курсом, підшкірним або внутрішньовенним шляхом, і пригнічують умовно-патогенну та патогенну мікрофлору пародонтальних карманів шляхом антибактеріальної фотодинамічної терапії, з розрахунку 1 раз/добу, по 5-6 процедур на курс.

35

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601